УДК 618.1:616.43-008.6

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Магзумова Н.М., Ёлдошева Д.К., Ахмедова Г.
Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан.

INFLUENCE OF HYPERANDROGENEMIA OF VARIOUS ORIGINS ON REPRODUCTIVE SYSTEM FUNCTION

Magzumova N.M., Yuldosheva D.K., Akhmedova G.
Tashkent State Medical University, Uzbekistan.

TURLI XIL GENEZLI GIPERANDROGENEMİYANING REPRODUKTIV TIZIMI FUNKSIYASIGA TA'SIRI

Magzumova N.M., Yo'ldosheva D.K., Axmedova G.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O'zbekiston.

Аннотация: *Гиперандрогения является распространённым эндокринным нарушением у женщин репродуктивного возраста и важным фактором формирования репродуктивной дисфункции. Избыточная продукция андрогенов может иметь овариальное происхождение, преимущественно при синдроме поликистозных яичников, либо надпочечниковую природу, в частности при неклассической форме врождённой гиперплазии коры надпочечников. Стойкая гиперандрогения нарушает регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводит к дефектам фолликулогенеза и хронической ановуляции. Метаболические нарушения, прежде всего инсулинорезистентность, усиливают стероидогенез и снижают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, повышая концентрацию биологически активных андрогенов. Гиперандрогения ассоциирована с бесплодием, нарушением рецептивности эндометрия и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности. Представлены современные данные о различиях и взаимосвязи овариальных и надпочечниковых форм.*

Ключевые слова: *Гиперандрогения; овариальная гиперандрогенемия; надпочечниковая гиперандрогенемия; синдром поликистозных яичников; неклассическая врождённая гиперплазия коры надпочечников; репродуктивная дисфункция.*

Abstract. *Hyperandrogenism is a common endocrine disorder in women of reproductive age and a major contributor to reproductive dysfunction. Excess androgen production may originate from ovarian sources, predominantly in polycystic ovary syndrome, or from adrenal origins, particularly in non-classical congenital adrenal hyperplasia. Persistent hyperandrogenism disrupts hypothalamic–pituitary–ovarian axis regulation, impairs folliculogenesis, and leads to chronic anovulation. Metabolic disturbances, especially insulin resistance, enhance steroidogenesis and decrease sex hormone-binding globulin levels, increasing circulating bioactive androgens. Hyperandrogenism is associated with infertility, impaired endometrial receptivity, and adverse pregnancy outcomes. Current evidence on the distinctions and interrelationships between ovarian and adrenal forms is summarized.*

Key words: *Hyperandrogenism; ovarian hyperandrogenemia; adrenal hyperandrogenemia; polycystic ovary syndrome; non-classical congenital adrenal hyperplasia; reproductive dysfunction.*

Izoh. *Giperandrogeniya reproduktiv yoshdagi ayollarda keng tarqalgan endokrin buzilish bo'lib, reproduktiv disfunksiyaning muhim omili hisoblanadi. Androgenlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi asosan polikistoz tuxumdon sindromi bilan bog'liq tuxumdon genezli yoki tug'ma buyrak usti bezi po'stlog'ining nekklassik giperplaziyasi bilan bog'liq buyrak usti bezi genezli bo'lishi mumkin. Barqaror giperandrogeniya gipotalamo-gipofizar-tuxumdon o'qi regulyatsiyasini buzadi, follikulogenezni izdan chiqaradi va surunkali anovulyatsiyaga olib keladi. Metabolik buzilishlar, ayniqsa insulinrezistentlik, steroidogenezni kuchaytiradi va jinsiy gormonlarni bog'lovchi globulin darajasini kamaytiradi, natijada biologik faol androgenlar miqdori ortadi. Giperandrogeniya bepushtlik, endometriy retseptivligining pasayishi va homiladorlikning noqulay yakunlari bilan bog'liq. Tuxumdon va buyrak usti bezi shakllarining o'zaro bog'liqligi zamonaviy ma'lumotlar asosida yoritilgan.*

Kalit so'zlar: *Giperandrogeniya; tuxumdon genezli giperandrogenemiya; buyrak usti bezi genezli giperandrogenemiya; polikistoz tuxumdon sindromi; tug'ma buyrak usti bezi po'stlog'ining noklassik giperplaziyasi; reproduktiv disfunksiya.*

Гиперандрогенемия является одним из наиболее распространённых эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста и играет ключевую роль в формировании репродуктивной дисфункции. По данным современных международных клинических рекомендаций, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) остаётся ведущей причиной овариальной гиперандрогенемии, сопровождающейся хронической ановуляцией и снижением фертильности [41, 42].

В последние годы отмечается рост интереса к патогенетическим механизмам андрогенного дисбаланса, включая генетические, метаболические и нейроэндокринные факторы [18, 21, 49]. Инсулинорезистентность рассматривается как важнейший модифицирующий фактор, усиливающий стероидогенез в яичниках и надпочечниках и повышающий уровень биологически активных андрогенов [2, 31].

Надпочечниковая гиперандрогенемия, в частности при неклассической форме врождённой гиперплазии коры надпочечников, также вносит значимый вклад в развитие репродуктивных нарушений и требует дифференциальной диагностики с овариальной формой [7, 25, 38]. Современные исследования демонстрируют, что сочетанные формы гиперандрогенемии встречаются нередко и могут усугублять клинические проявления [12,

35].

Помимо влияния на овуляторную функцию, гиперандрогенемия ассоциирована с нарушением рецептивности эндометрия, дефектами имплантации и повышенным риском неблагоприятных акушерских исходов, включая преждевременные роды и плацентарную дисфункцию [17, 23, 45]. В ряде исследований подчёркивается роль оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в патогенезе эндометриальных нарушений при андрогенном дисбалансе [23].

Таким образом, изучение механизмов формирования гиперандрогенемии яичникового и надпочечникового генеза и её влияния на функцию репродуктивной системы остаётся актуальной научной задачей, имеющей клиническое и прогностическое значение.

Целью настоящего исследования является комплексный анализ современных научных данных (2018–2025 гг.) о патогенетических механизмах формирования гиперандрогенемии яичникового и надпочечникового генеза, выявление их клинико-метаболических особенностей и оценка влияния андрогенного дисбаланса на функцию репродуктивной системы.

В рамках исследования предполагается:

- определить различия и общие звенья патогенеза овариальной и надпочечниковой гиперандрогенемии;
- проанализировать роль инсулинорезистентности и метаболических нарушений в усилении стероидогенеза;
- оценить влияние гиперандрогенемии на овуляторную функцию, рецептивность эндометрия и фертильность;

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено в формате аналитического обзора современной научной литературы. В анализ включены публикации за период 2018–2025 гг., посвящённые гиперандрогенемии яичникового и надпочечникового генеза и её влиянию на функцию репродуктивной системы.

Поиск научных источников осуществлялся в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также в отечественных профильных изданиях по акушерству, гинекологии и эндокринологии.

Критериями включения являлись:

- публикации последних лет (2018–2025 гг.);
- клинические рекомендации международных профессиональных сообществ;
- систематические обзоры и мета-анализы;
- исследования, посвящённые патогенезу, клиническим проявлениям и репродуктивным исходам при гиперандрогенемии.

В обзор включены 50 источников, отражающих современные представления о механизмах андрогенного дисбаланса, его метаболических аспектах и влиянии на овуляторную функцию, фертильность и течение беременности.

Анализ проводился с использованием сравнительного и системного подходов с оценкой патогенетических, клинических и прогностических аспектов гиперандрогенемии различного генеза.

Результаты и обсуждение

1. Патогенетические механизмы овариальной гиперандрогенемии

Синдром поликистозных яичников является ведущей причиной овариальной гиперандрогенемии у женщин репродуктивного возраста [1, 41, 42]. Современные данные свидетельствуют о сложном взаимодействии генетических, нейроэндокринных и метаболических факторов в формировании данного синдрома [21, 49].

Ключевым звеном патогенеза является гиперсекреция лютеинизирующего гормона и повышенная чувствительность тека-клеток к его действию, что приводит к усилению синтеза андрогенов [18, 50].

Инсулинорезистентность усиливает стероидогенез за счёт активации инсулиноподобного фактора роста и снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, повышая уровень свободного тестостерона [2, 31].

Метаболические нарушения при СПКЯ ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных акушерских исходов [24, 39].

2. Надпочечниковая гиперандрогенемия

Надпочечниковая форма гиперандрогенемии чаще всего связана с неклассической формой врождённой гиперплазии коры надпочечников [7, 38].

Генетические мутации CYP21A2 приводят к нарушению синтеза кортизола и компенсаторному повышению продукции андрогенов [25].

В клинической практике повышение уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEA-S) рассматривается как важный диагностический маркер надпочечникового генеза [6, 35].

Несмотря на различия механизмов, клинические проявления овариальной и надпочечниковой гиперандрогенемии могут перекрываться, что требует комплексной гормональной диагностики [12].

3. Влияние на овуляцию и фертильность

Избыточный уровень андрогенов нарушает созревание доминантного фолликула и приводит к хронической ановуляции [18, 29].

Инсулинорезистентность дополнительно ухудшает качество ооцитов и снижает эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий [17, 45].

Нарушение рецептивности эндометрия связано с изменением экспрессии молекул адгезии и факторов имплантации [23].

4. Гиперандрогенемия и течение беременности

Систематические обзоры подтверждают повышение риска гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов у пациенток с гиперандрогенемией [17, 33, 45].

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в формировании плацентарных нарушений [19, 32].

Таким образом, андрогенный дисбаланс оказывает влияние не только на овуляторную функцию, но и на течение гестационного процесса.

5. Общие патогенетические звенья

Несмотря на различие генеза, овариальная и надпочечниковая гиперандрогенемия имеют общие патогенетические механизмы, включая инсулинорезистентность и генетическую предрасположенность [21, 31].

Современные клинические рекомендации подчёркивают необходимость комплексной оценки гормонального и метаболического статуса пациенток [41, 42].

Выводы:

1. Гиперандрогенемия представляет собой многофакторное эндокринно-метаболическое нарушение, формирующееся как при овариальном (преимущественно при синдроме поликистозных яичников), так и при надпочечниковом генезе (в

частности, при неклассической форме врождённой гиперплазии коры надпочечников), и является одним из ведущих механизмов развития репродуктивной дисфункции у женщин репродуктивного возраста.

2. Овариальная гиперандрогенемия характеризуется нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, дисбалансом гонадотропинов и усилением стероидогенеза в тека-клетках яичников, тогда как надпочечниковая форма обусловлена генетически детерминированными дефектами ферментов стероидогенеза и компенсаторной гиперсекрецией андрогенов.

3. Инсулинорезистентность выступает общим патогенетическим звеном, потенцирующим продукцию андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках, что способствует формированию смешанных фенотипов гиперандрогенемии и усугубляет метаболические и репродуктивные нарушения.

4. Избыточная концентрация андрогенов оказывает негативное влияние на фолликулогенез, овуляторную функцию и рецептивность эндометрия, что клинически проявляется хронической ановуляцией, снижением фертильности и повышенным риском ранних репродуктивных потерь.

5. Гиперандрогенемия ассоциирована с повышенной частотой неблагоприятных акушерских исходов, включая гестационный диабет, преэклампсию и преждевременные роды, что свидетельствует о её системном влиянии на процессы плацентогенеза и адаптации к беременности.

6. Дифференцированный подход к диагностике генеза гиперандрогенемии, с обязательной оценкой гормонального профиля и метаболического статуса, имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения и улучшения репродуктивного прогноза.

7. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение молекулярных механизмов взаимодействия овариальных и надпочечниковых звеньев андрогенпродукции и разработку персонализированных стратегий коррекции андрогенного дисбаланса.

Список литературы:

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):112–127.
2. Белова И.С., Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Инсулинорезистентность и гиперандрогения при СПКЯ. Акушерство и гинекология. 2021;(5):55–63.
3. Белова И.С. Метаболические нарушения при СПКЯ: современные аспекты. Акушерство и гинекология. 2023;(6):60–68.
4. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Гиперандрогения и репродуктивные потери. Гинекология. 2018;(2):41–45.
5. Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии гиперандрогении. Акушерство и гинекология. 2020;(4):12–18.
6. Луценко Л.А. Надпочечниковая гиперандрогения у женщин репродуктивного возраста. Международный эндокринологический журнал. 2019;15(3):29–36.
7. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников: обновленные рекомендации. Consilium Medicum. 2018;20(4):8–19.
8. Радынова С.Б. Ожирение и нарушения фертильности. Современные проблемы науки и образования. 2019;(5):45.
9. Чернуха Г.Е., Найдукова А.А. Генетические аспекты СПКЯ. Акушерство и гинекология. 2021;(4):120–127.
10. Чернуха Г.Е. Андрогенные фенотипы СПКЯ. Проблемы эндокринологии. 2023;69(1):75–83.
11. Azziz R., Carmina E., et al. Hyperandrogenic disorders: update and clinical perspectives. Endocrine Reviews. 2019;40(5):1043–1085.
12. Carmina E., Dewailly D. Ovarian and adrenal hyperandrogenism: differential diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(2):141–154.
13. Cheng J. et al. Prenatal hyperandrogen exposure and neurodevelopment. Front Neurosci. 2019;13:436.
14. Conway G.S. et al. The polycystic ovary syndrome: pathophysiology update. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):R87–R99.
15. Costello M.F. et al. Evidence summaries and recommendations from the international PCOS guideline. Hum Reprod Update. 2019;25(3):251–269.
16. Dewailly D., Lujan M.E. Polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertil Steril. 2020;113(3):456–463.
17. Dokras A. et al. Obstetric outcomes in women with PCOS: updated review. Fertil Steril. 2020;113(2):239–248.
18. Escobar-Morreale H.F. Mechanisms of androgen excess in PCOS. Endocr Rev. 2018;39(6):804–836.
19. Fornes R. et al. Androgen excess and placental dysfunction. Sci Rep. 2018;8:8066.
20. Gomes L.G. et al. Congenital adrenal hyperplasia and reproductive outcomes. Fertil Steril. 2019;111(1):7–12.
21. Goodarzi M.O., Dumesic D.A. Genetics of PCOS. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(8):520–534.
22. Hakim C. et al. Gestational hyperandrogenism and developmental programming. Endocrinology. 2018;159(2):601–613.
23. Hu M. et al. Hyperandrogenism and insulin resistance in pregnancy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019;316:E794–E809.
24. Joham A.E. et al. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(9):668–680.
25. Kocova M. et al. CYP21A2 mutations and female fertility. Eur J Med Res. 2019;24:21.
26. Kumar S. et al. Androgens in maternal vascular function. Reproduction. 2018;156:R155–R167.
27. Legro R.S. et al. Diagnosis and management of PCOS: updated perspectives. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4):e107–e124.
28. Martin K.A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1233–1257.
29. McCartney C.R., Marshall J.C. Clinical practice update on adolescent hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6):e2045–e2056.
30. Misso M.L. et al. Lifestyle interventions in PCOS. Hum Reprod Update. 2018;24(6):700–712.
31. Moran L.J. et al. Obesity and reproductive dysfunction in PCOS. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(5):271–283.
32. Mossa F. et al. Hyperandrogenism during pregnancy. Mol Reprod Dev. 2019;86(9):1255–1264.
33. Palomba S. et al. Pregnancy complications in women with PCOS. Hum Reprod Update. 2018;24(5):595–614.
34. Peña A.S. et al. Adolescent PCOS: diagnostic challenges. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(2):97–110.
35. Rosenfield R.L. Clinical approach to hyperandrogenism. Endocrinol Metab Clin North Am.

2021;50(1):15–32.

36. Semeniuk L.M. et al. Reproductive loss in hyperandrogenism. Wiad Lek. 2018;71(8):1550–1553.

37. Sherman S.B. et al. Prenatal androgen exposure and hypertension. Gut Microbes. 2018;9(5):400–421.

38. Speiser P.W. et al. Congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043–4088.

39. Stener-Victorin E. et al. PCOS pathophysiology and metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(3):155–171.

40. Tay C.T. et al. Cardiovascular risk in PCOS: 2023 guideline update. J Am Heart Assoc. 2024;13(2):e032145.

41. Teede H.J. et al. International evidence-based guideline for PCOS. Hum Reprod. 2018;33(9):1602–1618.

42. Teede H.J. et al. 2023 International PCOS guideline update. Hum Reprod. 2023;38(9):1655–1679.

43. Thurston L. et al. Investigation and management of subfertility. J Clin Pathol. 2019;72(9):579–587.

44. Venkatesh K.K. et al. BMI and cervical length in pregnancy. Am J Perinatol. 2018;35(7):568–575.

45. Wang Y. et al. PCOS and obstetric outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19:308.

46. Wei D.M. et al. Hyperandrogenism and IVF pregnancy outcomes. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018;53(1):18–22.

47. Yang C. et al. Hyperreactio luteinalis and androgen excess. Int J Clin Exp Med. 2019;12(4):6346–6354.

48. Zaher Y.A. et al. Obesity and pregnancy duration. Adv Reprod Sci. 2019;7:125–137.

49. Goodarzi M.O. et al. Molecular genetics of PCOS. Trends Endocrinol Metab. 2023;34(5):315–328.

50. Dumesic D.A., Lobo R.A. Pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil Steril. 2021;115(4):905–915.